

NEURORAZVOJNI POREMEĆAJI I MOGUĆNOST NJIHOVOG PRENATALNOG PROBIRA

SANJA TOMASOVIĆ i MAJA PREDOJEVIĆ¹

Klinička bolnica Sveti Duh, Klinika za neurologiju (nastavna baza Medicinskog fakulteta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku) i ¹Klinika za ginekologiju i porodništvo, Zagreb, Hrvatska

Neurorazvojni poremećaji obuhvaćaju skupinu neprogresivnih i nezaraznih stanja, koja uzrokuju laka, srednje teška i teška odstupanja u neurorazvoju. Najteži oblik je cerebralna paraliza. Dijagnoza cerebralne paralize postavlja se u dobi od 5 godina. Podatak da veliki broj cerebralnih oštećenja nastaje prenatalno, kao i činjenica da je rana intervencija u slučaju neurološkog oštećenja uspješna, potaknuli su istraživanja mogućnosti otkrivanja neurološki oštećenog ploda još u maternici. Ta su istraživanja omogućena primjenom ultrazvučne tehnologije u realnome vremenu te prikazu pokretljivosti ploda. Zahvaljujući razvoju četverodimenzionalnog (4D) ultrazvuka razvijen je prenatalni test neurološkog probira fetusa koji se temelji na procjeni broja i kvalitete spontanih pokreta ploda. Postavlja se pitanje odražava li fetalno ponašanje, promatrano 4D ultrazvukom, neurološki razvoj ploda na način koji će omogućiti otkrivanje moždanog oštećenja.

Ključne riječi: neurorazvojni poremećaji, cerebralna paraliza, 4D ultrazvuk

Adresa za dopisivanje: Sanja Tomasović, dr. med.
Klinička bolnica Sveti Duh
Klinika za neurologiju
Sveti Duh 64
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: stomasovic98@gmail.com

UVOD

Neurorazvojni poremećaji (NRP) obuhvaćaju skupinu neprogresivnih i nezaraznih stanja, koja uzrokuju blaga i teška odstupanja u razvoju (1,2). Blaga odstupanja su: usporen neuromotorni razvoj, motorička nespretnost, poremećaji komunikacije, smetnje govora, ponašanja i učenja. Teška odstupanja u neurorazvoju su: cerebralna paraliza (CP), mentalna retardacija (MR), epilepsija, oštećenje vida i sluha (1,2). Prema novijim istraživanjima smatra se da većina moždanih oštećenja (od 70 % do 90 %) nastaje tijekom trudnoće, 5 % do 10 % oštećenja događa se tijekom poroda, dok ih nakon poroda nastaje oko desetak posto (1,2). Etiološki se kod NRP najčešće radi o perinatalnom oštećenju mozga koje uključuje: hipoksično-ishemičnu encefalopatiju, peri- i intraventikularno krvarenje, infekciju u perinatalnom razdoblju, rjeđe bilirubinsku encefalopatiju, neke prirođene metaboličke bolesti ili drugo (1-3). Opisana oštećenja su neprogresivna i mogu kompenzirati neurobiološkim procesima plastičnosti i maturacije mozga s manjim ili većim funkcionalnim oporavkom. Plastičnost mozga označava promjene u

strukтури i funkciji mozga koje nastaju zbog djelovanja različitih epigenetskih činitelja (4,5). Kompenzacijske mogućnosti plastičnosti vezane su s ranim razvojnim razdobljem mozga, a potencijal plastičnosti određen je vremenom nastanka, kao i tipom, opsegom i lokalizacijom oštećenja (4,6). Najnovija istraživanja potvrdila su prijašnja klinička opažanja da je nakon perinatalne lezije mozga neurološki i kognitivni ishod varijabilan, a oporavak u nekim slučajevima upućuje na postojanje funkcionalne plastičnosti mozga. Plastičnošću mozga se u nekim slučajevima može objasniti oporavak čak i viših moždanih funkcija (4,9).

Zbog toga je rana dijagnostika neurorazvojnih poremećaja izrazito važna, jer pravodobna i stručno provedena rehabilitacija dovodi do značajnih funkcionalnih poboljšanja (1-5). Međutim, konačna dijagnoza CP se zbog promjenljivosti kliničkog nalaza motoričkog poremećaja postavlja tek s pet godina (1,2, 10-12).

Pretpostavlja se da se prenatalno neurološko oštećenje ploda može prepoznati već intrauterino zahvaljujući četverodimenzionalnom ultrazvuku (4D UZV) i pri-

mjeni novog prenatalnog testa neurološkog probira: Kurjakovog Antenatalnog Neurorazvojnog Testa (KANET) (13).

DEFINICIJA CEREBRALNE PARALIZE

Tijekom povijesti definicija i klasifikacija CP su se mijenjale. Prema posljednjoj definiciji, iz 2006. godine CP predstavlja skupinu trajnih poremećaja razvoja motorike i položaja koji dovode do ograničenja tjelesne aktivnosti, a rezultat su neprogresivnog oštećenja fetalnog ili dojenačkog mozga u razvoju (14). Motorički poremećaji u djece s CP često su udruženi s poremećajima osjeta, percepcije, kognitivnih funkcija, komunikacije i ponašanja, s mentalnom retardacijom, epilepsijom i posljedičnim sekundarnim koštano mišićnim promjenama (3-6,14).

KLINIČKA SLIKA CEREBRALNE PARALIZE

Klinička slika CP je u potpunosti izražena kada procesi sazrijevanja dosegnu stupanj topografske i funkcionalne organizacije i zrelosti (3,4).

Postoje sljedeći klinički oblici CP (4-7):

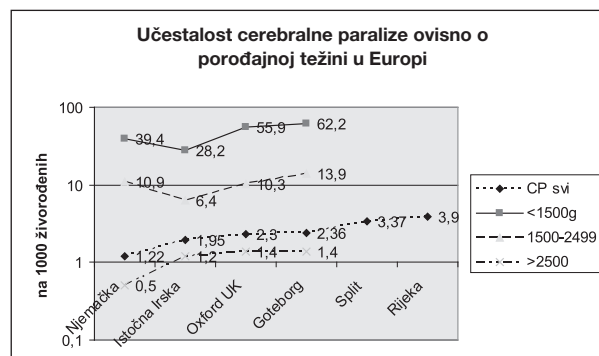
- spastična CP koja se javlja u 88 % oboljelih, može biti bilateralna i unilateralna
- diskinetska CP (distonija ili koreoatetozija) koja se javlja u 7 % oboljelih
- ataktična CP koja se javlja u 4 %
- neklasificirana u 1 %,

U većine oboljelih s CP može se naći korelacija između kliničke slike i poremećaja otkrivenih neuroradiološkim slikovnim metodama (11,12). Europsko istraživanje o učestalosti i etiologiji CP osniva se na nalazu magnetske rezonancije mozga u 180 djece s CP (12). U tom je istraživanju nađeno da u 13 % djece s CP postoji malformacija mozga, u 44 % oštećenje bijele moždane tvari, u 16 % kortikalno-subkortikalno oštećenje, u 15 % oštećenje bazalnih ganglija, dok je 12 % oboljelih imalo normalan nalaz (12-14). Kod 75 % pacijenata oštećenje mozga nije bilo povezano s prirodnim greškama u razvoju mozga, a u 12 % oboljelih unatoč jasnoj kliničkoj slici CP dostupnim neuroradiološkim slikovnim metodama nije bilo moguće dokazati oštećenje mozga (1,13,14). U američkom istraživanju kojim je obuhvaćeno 377 djece kod 273 (69 %) neurološkim slikovnim metodama dokazano je postojanje nekog neuroradiološkog supstrata, dok je u 31 % nađen normalan neuroradiološki nalaz mozga (15). Među oboljelima s neuroradiološkim promjena-

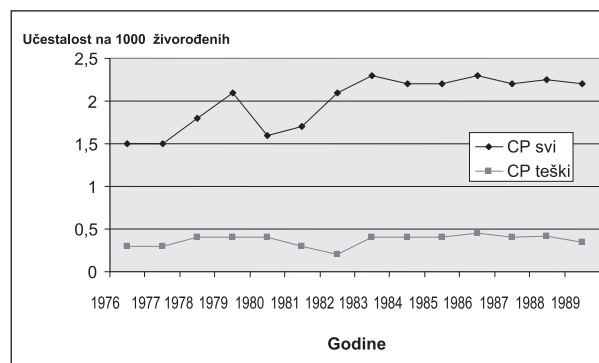
ma u 22 % nađen je arterijski moždani infarkt, u 12 % oštećenje bijele moždane tvari, u 14 % prirodne greške u razvoju mozga, u 7 % atrofija mozga, u 5 % intracerebralno krvarenje, te u 2 % odgođena mijelinizacija (11,15-17).

EPIDEMIOLOGIJA CEREBRALNE PARALIZE

Rizik pojave CP kod donošene novorođenčadi se u SAD povećao u razdoblju od 1975. do 1991. god. od 1,7 na 4 na 1000 živorođenih, što znači da se godišnje u SAD registrira 8000 novooboljelih s CP (15). Švedska ima najbolje podatke o učestalosti CP koji se prate već više od jednoga stoljeća (18,19). Švedska skupina istraživača je u svom istraživanju navela učestalost CP od 1,92 na 1000 živorođene djece (18,19). Ta se učestalost nije mijenjala zadnjih nekoliko desetljeća unatoč napretku u opstetričkoj i neonatalnoj skrbi koji je omogućio povećanje stope preživljavanja sve prijevremeno rođene djece, a naročito one vrlo male porođajne težine (2,18,19). Istraživanje učestalosti CP ovisno o porođajnoj težini u razdoblju od 1980. do 1990. godine provedeno je u osam europskih centara, a rezultati su prikazani na sl. 1 (12,18,19).



Sl. 1. Učestalost cerebralne paralize u Europi ovisno o porođajnoj težini



Sl. 2. Učestalost cerebralne paralize u Europi u razdoblju od 1976. do 1989. god.

Na sl. 2. je prikazana učestalost svih oblika CP u razdoblju od 1976. do 1989. godine iz koje proizlazi da je učestalost svih oblika CP u blagom porastu (2,12,18,19). U Hrvatskoj nema preciznih nacionalnih podataka o prevalenciji CP, no prema nekim istraživanjima ta je učestalost nešto veća nego u razvijenim zemljama i iznosi od 3 do 5 oboljelih na 1000 živorođenih (4).

ETIOLOGIJA I ČINITELJI RIZIKA

Činitelji rizika i okolnosti koje se smatraju odgovornima za nastanak neurorazvojnih poremećaja prikazani su u tablici 1 (1,2,11,12).

Tablica 1.

Činitelji rizika i okolnosti koje se smatraju odgovornima za nastanak neurorazvojnih poremećaja (1,2,11,12)

Prenatalno	<ul style="list-style-type: none">- Bolesti majke u trudnoći (hipotireoza, šećerna bolest, virusne bolesti, preeklampsija, bolesti ovisnosti)- Dokazane TORCH infekcije- Brat ili sestra s CP- Genetski poremećaji- Prirodne greške u razvoju mozga- Moždani udar- Poremećaj zgrušavanja krvi majke i ploda- Rh izoimunizacija- Višeplodna trudnoća- Nedonošenost
Intrapartalno	<ul style="list-style-type: none">- Intrapartalna hipoksija mozga:<ol style="list-style-type: none">1. Hipoksemija (asfiksija)2. Intrapartalna ishemija mozga nastala zbog asistolije, bradikardije, insuficijencije srca, zatajenja cirkulacije- Intrakranijsko krvarenje (mehaničke ozljede, hipoksija)
Postnatalno	<ul style="list-style-type: none">- Hipoksično ishemična encefalopatija:<ul style="list-style-type: none">Cistična periventrikularna leukomalacija (cPVL) - nedonošćadSubkortikalna leukomalacija (SCL) donešena djecaFokalna periventrikularna leukomalacija - infarkt ACM- Meningoencefalitis- Akutne metaboličke krize (hiperbilirubinemija, hipoksija, hipernatrijemija, hipoglikemija, dehidracija)- Apneja, respiratorni distress - RDS.- Traumatska i netraumatska moždana krvarenja

DIJAGNOZA CEREBRALNE PARALIZE

Dijagnoza CP se uglavnom temelji na kliničkoj slici. Konačna dijagnoza CP se treba postaviti u dobi od pet godina, iako se u djece oboljele od CP već i ranije u dojenačkom razdoblju mogu pojaviti različiti patološki znakovi koji mogu ukazivati na razvoj CP (3, 4, 20-25). Tako se u djece u dobi od 1 do 3 mjeseca mogu često naći poremećaji prilagodbe, u dobi od 3 mjeseca, dobi vrpoljenja, poremećaji spontanijih pokreta, u dobi od 6 mjeseci poremećaji koordinacije pokreta gornjih ekstremiteta, te poremećaji okulomotorike, još uvijek

prisutnost primitivnih refleksa, a s 12 mjeseci zaostajanje u usvajanju posturalnih aktivnosti, poremećaji u razvoju govora i socijalnog kontakta, sa 18 mjeseci poremećaji artikulacije i razumijevanja govora, poremećaji komunikacije (3,4,24,25). Djeca kod koje postoje navedena odstupanja u razvoju u ranoj dobi su visokorizična za razvoj neurološkog poremećaja, i treba ih uključiti u intenzivnu multidisciplinarnu rehabilitaciju i praćenje (fizijski, fizioterapeuti, neuropsihijatri, ortopedi, oftalmolozi, logopedi, psiholozi, psihijatri, socijalni radnici, pedagozi, pravnici i dr) (26-28).

POREMEĆAJI FETALNOG PONAŠANJA - POKAZATELJI MOGUĆIH VISOKORIZIČNIH ČINITELJA NEUROLOŠKOG OŠTEĆENJA

Prema sadašnjim istraživanjima većina cerebralnih oštećenja u djece s CP nastaje već prenatalno, što je potaknulo istraživanja prenatalnog otkrivanja neurorazvojnog oštećenja (2, 13-17).

Pojava različitih fetalnih pokreta povezana je sa sazrijevanjem središnjeg živčanog sustava. Zahvaljujući uvidu u fetalno ponašanje, prvo dvodimenzionalnim, a potom i četverodimenzionalnim ultrazvukom, dobiveni su obrasci fetalne motorike u normalnim trudnoćama te uočena odstupanja u patološkim trudnoćama (29-33). Prechtl upozorava da bi kvalitativna analiza fetalnih pokreta mogla omogućiti prenatalni uvid u integritet neurološkog sustava fetusa te da bi se ta analiza mogla iskoristiti u predikciji različitih cerebralnih i neuromuskularnih oštećenja (31). Upravo 4D ultrazvuk poboljšava analizu kvalitete fetalnih pokreta. Osim toga, pomoću 4D ultrazvuka moguće je proučavati i izraze lica. S ovim napretcima ultrazvučne dijagnostike omogućeno lakše razlikovanje ponašanja neurološki zdravih i poremećenih plodova, (13, 33-42). U plodova s poremećajem središnjeg živčanog sustava nađeni su patološki obrasci fetalnog ponašanja, kako u kvantitativnom, tako i u kvalitativnom smislu (13, 43-52).

Fetalno ponašanje istražuje se pomoću 4D UZ u Zagrebu, Kataru, Barceloni, Dubaiju, Bukureštu, Ateni, Istanbulu, Kartumu i drugdje iz čega su proizašle brojne publikacije (43-52). Nakon sumiranja vlastitih rezultata i iskustava drugih vodećih autora iz područja fetalne i neonatalne neurologije, predložen je novi prenatalni test probira za procjenu fetalnog ponašanja (13). Test je kasnije prema prvom autoru nazvan *Kurjak Antenatal Neurodevelopmental Test* (KANET) (13). KANET analizira ponašanje fetusa s posebnim naglaskom na facijalnu motoriku i kvalitativna obilježja pokreta. U KANET su uvršteni i znakovi oštećenja mozga iz neonatalnog Amiel-Tisson neurološkog testa, preklapanje šavova lubanje i neurološki palac (13).

Istraživanja su pokazala da KANET prepoznaje poremećeno ponašanje oštećenih fetusa (13,44-52). U studiji u kojoj je praćeno 120 fetusa iz visokorizičnih trudnoća, deset fetusa koji su postnatalno imali abnormalan neurološki nalaz, prenatalno su prema KANET-u svrstani u skupinu nedvojbeno abnormalnih (13). Nadalje, praćeno je ponašanje ploda s akranijom (44). Nedvojbeno je dokazano da u 20. tjednu trudnoće plod s akranijom izvodi stereotipne, jednostavne pokrete, velike amplitude i brzine. Ti su pokreti naglo nastajali i iznenada prestajali. Izostajala je promjenjivost pokreta glave, a nije bilo ni promjena izraza lica. Sa 32 tjedna plod je imao lice poput maske, a pokreti ruku su bili jednostavni i monotoni. U 36. tjednu bio je izrazit izostanak pokreta ekstremiteta i izraza lica (44). S napredovanjem trudnoće u zdravih fetusa supraspinalne strukture sve više sudjeluju u kontroli motorike, iako nisu dominantne. Kod ovog fetusa se jasno opažaju patološke promjene ponašanja u slučaju izostanka utjecaja supraspinalnih struktura. KANET se pokazao korisnim u identificiranju neurorizičnih fetusa tijekom ove multicentrične studije, koja je pratila 228 plodova iz visoko rizičnih trudnoća, od čega je 18 imalo definitivno abnormalan KANET nalaz (44). Nedavno su publicirani rezultati istraživanja tijekom kojeg je test KANET primijenjen na najvećem broju plodova do sada – na čak 620 (100 fetusa u skupini normalnih, niskorizičnih trudnoća, te 520 fetusa u skupini visokorizičnih trudnoća) (45). Statistički je potvrđena sposobnost KANET-a u razlikovanju plodova s normalnim ponašanjem od plodova s umjerenim odstupanjem od normalnog ponašanja, te plodova s nedvojbeno abnormalnim ponašanjem kako iz niskorizičnih tako i iz visokorizičnih trudnoća (45). U skupini fetusa s abnormalnim nalazom KANET-a prijevremeni porod bio je najčešći čimbenik rizika. Statistički značajna razlika u rezultatu KANET-a pronađena je uspoređujući plodove iz niskorizičnih trudnoća s plodovima iz sljedećih skupina: fetusi čiji roditelji već imaju dijete s dijagnosticiranom cerebralnom paralizom, hipertenzija u trudnoći (RR >160/100), prijevremeni porod, vrućica majke, intrauterini zastoj rasta fetusa, Rh izoimunizacija, placentalno krvarenje (45). Do sada objavljeni rezultati ukazuju na obećavajuće mogućnosti KANET-a u probiru neurorizičnih fetusa (44-52).

Nakon gotovo 4 godine primjene, test KANET je doživio neke promjene te se nakon dogovora u Osaki 2010. godine umjesto deset parametara koristi modificirani test koji ima 8 parametara (51). Prema ukupnom zbroju bodova plodovi se nakon procjene pomoću KANET-a mogu svrstati u tri skupine: patološku ili abnormalnu sa zbrojem od 0 do 5 bodova, graničnu sa zbrojem od 6 do 13 bodova i normalnu skupinu sa zbrojem od 14 i više bodova (51).

Cilj prenatalne dijagnostike je otkrivanje neurološki oštećenih plodova *in utero*. Kakvo će značenje imati prenatalno otkrivanje neuroloških oštećenja za sada nije posve poznato, jer neki plodovi s patološkim prenatalnim probirnim testom nakon rođenja kao novorođenčad imaju i dalje patološki neurološki status, dok su drugi posve normalni (45). Test KANET bi se trebao koristiti u svakodnevnoj kliničkoj praksi za praćenje fetusa s neurološkim rizicima te potom u skladu sa strogim i pouzdanim preporukama nastaviti s multidisciplinarnim postnatalnim praćenjem do najmanje 3 godine života ili duže, ako je potrebno. Time bi se omogućila bolja korelacija prenatalnih vrijednosti bodovanja testa KANET s postnatalnim neurorazvojnim ishodom (52).

ZAKLJUČAK

Daljnja istraživanja potrebno je usmjeriti u što ranije otkrivanje neurološkog oštećenja u prenatalnom i postnatalnom razvoju. Potrebno je spoznati kako rizični činitelji iz trudnoće utječu na pojavnost neurološkog oštećenja i moguću cerebralnu disfunkciju, a time i vjerojatnost razvoja CP. Rano otkrivanje neurorazvojnih poremećaja omogućuje započinjanje rane rehabilitacije, čime se dokazano mogu smanjiti posljedice bolesti (1-4).

L I T E R A T U R A

1. Palmer FP. Strategies for the early diagnosis of cerebral palsy. *J Pediatr* 2004; 145: S8-S11.
2. Himmelmann K, Hagberg G, Wiklund LM, Eek MN, Uvebranz P. Dyskinetic cerebral palsy: a population-based study of children born between 1991 and 1998. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49: 246-51.
3. Paneth N. Establishing the diagnosis of cerebral palsy. *Clinical Obstet Gynecol* 2008; 4: 742-48.
4. Mejaški-Bošnjak V. Neurološki sindromi dojenačke dobi i cerebralna paraliza. *Pediatr Croat* 2007; 51 (suppl 1): 120-29.
5. Volpe JJ. Cerebellum of the premature infant: rapidly developing, vulnerable, clinically important. *J Child Neurol* 2009; 24: 1085-104.
6. de Vries LS, Rademaker KJ, Groenendaal F i sur. Correlation between neonatal cranial ultrasound, MRI in infancy and neurodevelopmental outcome in infants with a large intraventricular haemorrhage with or without unilateral parenchymal involvement. *Neuropediatrics* 1998; 29: 180-8.
7. Sankar Ch, Mundkur N. Cerebral palsy-definition, classification, etiology and early diagnosis. *Indian J Pediatr* 2005; 72: 865-68.

8. Shapiro Bruce K. Cerebral palsy: a reconceptualisation of the spectrum. *J Pediatr* 2004; 145: S3-S7.
9. Kostović I, Judaš M. Morfogeneza i histogeneza središnjeg živčanog sustava i procesi razvojnog preustrojenja. U: Kostović I, Judaš M. Temelji neuroznanosti. Zagreb: MD, 1997, 15-21.
10. Kostovic I, Judas M, Petanjek Z, Simić G. Ontogenesis of goal-directed behavior: anatomo-functional considerations. *Int J Psychophysiol* 1995; 19: 85-102.
11. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P i sur. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 571-6.
12. Palmer FP. Strategies for the early diagnosis of cerebral palsy. *J Pediatr* 2004; 145: 8-11.
13. Kurjak A, Miskovic B, Stanojevic M, i sur. New scoring system for fetal neurobehavior assessed by three- and four-dimensional sonography. *J Perinat Med* 2008; 36: 73-81.
14. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M. A report: the definition and classification of cerebral palsy, April 2006. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49 (Suppl.109): 8-14.
15. Wu WY, Croen LA, Shah SJ, Newman TB, Najjar DV. Cerebral Palsy in a Term Population: Risk Factors and Neuroimaging Findings. *Pediatrics* 2006; 118: 690-97.
16. Surveillance of cerebral palsy in Europe (SCPE). Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 633-40.
17. Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res* 2001; 50:553-62.
18. Hagberg B, Hagberg G, Beckung E, Uvebrant P. Changing panorama of cerebral palsy in Sweden.VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991-94. *Acta Pediatr* 2001; 90: 271-77.
19. Himmelmann K, Hagberg G, Beckung E, Hagberg B, Uvebrant P. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden.IX. Prevalence and origin in the birth-year period 1995-1998. *Acta Pediatr* 2005; 94: 287-94.
20. Volpe JJ. Value of MR in definition of the neuropathology of cerebral palsy in vivo. *Am J Neuroradiol* 1992; 13: 79-83.
21. Volpe JJ. The encephalopathy of prematurity - brain injury and impaired brain development inextricably intertwined. *Semin Pediatr Neurol* 2009; 16: 167-78.
22. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol* 2009; 8: 110-24.
23. Beckung E, Hagberg G, Uldall P, Cans C. Probability of walking in children with cerebral palsy in Europe. *Pediatrics* 2008; 121: 187-92.
24. Strijbis EMM, Oudman I, van Essen P, MacLennan AH. Cerebral palsy and application of the international criteria for acute intrapartum hypoxia. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1357-65.
25. Hankins GDV, Speer M. Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal encephalopathy and cerebral palsy. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 628-36.
26. Beckung E, Hagberg G, Uldall P, Cans C. Probability of walking in children with cerebral palsy in Europe. *Pediatrics* 2008; 121: 187-92.
27. Škarpa D. Bolesti živčanog sustava i mišića. U: Mardešić D i suradnici. Zagreb: Školska knjiga, 2003: 1013-8.
28. Pospiš M urednik. Zbornik radova „Značaj interdisciplinarnog pristupa u tretmanu cerebralne paralize“. Zagreb: Hrvatski savez udruga cerebralne i dječje paralize, 2002.
29. Prechtl HF. Qualitative changes of spontaneous movements in fetus and preterm infant are a marker of neurological dysfunction. *Early Hum Dev* 1990; 23: 151-8.
30. Prechtl HF. State of the art of a new functional assessment of the young nervous system. An early predictor of cerebral palsy. *Early Hum Dev* 1997; 50: 1-11.
31. Prechtl HF. Ultrasound studies of human fetal behaviour. *Early Hum Dev* 1985; 12: 91-8.
32. Kurjak A, Andonotopo W, Hafner T i sur. Normal standards for fetal neurobehavioral developments – longitudinal study by 4D sonography. *J Perinat Med* 2006; 34: 56-65.
33. Andonotopo W, Medic M, Salihagic-Kadic A. The assessment of fetal behavior in early pregnancy: comparison between 2D and 4D sonographic scanning. *J Perinat Med* 2005; 33: 406-14.
34. Kurjak A, Miskovic B, Andonotopo W, Stanojevic M, Azumendi G, Vrcic H. How useful is 3D and 4D ultrasound in perinatal medicine? *J Perinat Med* 2007; 35: 10-27.
35. Kurjak A, Azumendi G, Andonotopo W, Salihagic-Kadic A. Three- and four-dimensional ultrasonography for the structural and functional evaluation of the fetal face. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 16-28.
36. Kurjak A, Stanojevic M, Andonotopo W, Salihagic-Kadic A., Carrera JM, Azumendi G. Behavioral pattern continuity from prenatal to postnatal life - a study by four-dimensional (4D) ultrasonography. *J Perinat Med* 2004; 32: 346-53.
37. Kurjak A, Stanojevic M, Andonotopo W, Scazzocchio-duenas E, Azumendi G, Carrera JM. Fetal behavior assessed in all three trimesters of normal pregnancy by four-dimensional ultrasonography. *Croat Med J* 2005; 46: 772-80.
38. Andonotopo W, Kurjak A, Kosuta MI. Behavior of an anencephalic fetus studied by 4D sonography. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 17: 165-8.
39. Yigiter AB Kavak ZN. Normal standards of fetal behavior assessed by four-dimensional sonography. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19: 707-21.
40. Kurjak A, Veccek N, Hafner T, Bozek T, Funud:Kurjak B, Ujević B. Prenatal diagnosis: what does four-dimensional ultrasound add? *J Perinat Med* 2002; 30: 57-62.
41. Kurjak A, Pooh RK, Merce LT, Carrera JM, Salihagic-Kadić A, Andonotopo W. Structural and functional early human development assessed by three-dimensional and four-dimensional sonography. *Fertil Steril* 2005; 84: 1285-99.
42. Kurjak A, Stanojevic M, Azumendi G, Carrera JM. The potential of four-dimensional (4D) ultrasonography in the assessment of fetal awareness. *J Perinat Med* 2005; 33: 46-53.

43. Kurjak A, Carrera J, Medic M i sur. The antenatal development of fetal behavioral patterns assessed by four-dimensional sonography. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 17: 401-16.

44. Kurjak A, Abo-Yaqoub S, Stanojevic M i sur. The potential of 4D sonography in the assessment of fetal neurobehavior--multicentric study in high-risk pregnancies. *J Perinat Med* 2010; 38: 77-82.

45. Talić A, Kurjak A, Ahmed B i sur. The potential of 4D sonography in the assessment of fetal behavior in high risk pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011; 24: 948-54.

46. Miskovic B, Vasilj O, Stanojevic M, Ivankovic D, Kerner M, Tikvica A. The comparison of fetal behavior in high risk and normal pregnancies assessed by four dimensional ultrasound. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23: 1461-7.

47. Predojević M, Stanojević M, Vasilj O, Kadić AS. Prenatal and postnatal neurological evaluation of a fetus and newborn from pregnancy complicated with IUGR and fetal hypoxemia. *J Matern Fetal Neonatal Med* (Epub ahead of print)

48. Kurjak A, Ahmed B, Abo-Yaguab S i sur. An attempt to introduce neurological test for fetus based on 3D and 4D-sonography. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;2:2944.

49. Kurjak A, Tikvica Luetic A, Stanojevic M i sur. Further experience in the clinical assessment of fetal neurobehavior. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 4: 59-71.

50. Kurjak A, Stanojević M. Noviji rezultati u praćenju strukturalnog i funkcionalnog razvoja fetalnog središnjeg živčanog sustava s prikazom prvih slučajeva neurorazvojnog oštećenja otkrivenih antenatalno. *Gynaecol Perinatol* 2012;21 Suppl 1: S65-74.

51. Stanojevic M, Talic A, Miskovic B i sur. An attempt to standardize Kurjak's Antenatal Neurodevelopmental Test: Osaka Consensus Statement. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;5:317-29

52. Stanojevic M, Antsaklis P, Salihagic Kadic A, Predojevic M, Vladareanu R, Vladareanu S. Is Kurjak Antenatal Neurodevelopmental Test Ready for Routine Clinical Application? Bucharest Consensus Statement. 10.5005/sp-journals.

SUMMARY

NEURODEVELOPMENT DISORDERS AND POSSIBILITY OF THEIR PRENATAL DETECTION

S. TOMASOVIĆ and M. PREDOJEVIĆ¹

Sveti Duh University Hospital, Department of Neurology (Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine), Osijek and ¹Department of Gynecology and Obstetrics, Zagreb, Croatia

Neurodevelopment disorders including cerebral palsy are a group of non-progressive and noninfectious diseases characterized by different levels of abnormal neurodevelopment. Most often, diagnosis is made at the age of 5 years or later. It has been recognized that most of the cerebral damages appear prenatally. This fact stimulated researchers all over the world to detect the possible causes in utero. These studies have been possible due to the development of ultrasound technology in real time and display of fetal mobility. Thanks to the development of four-dimensional (4D) ultrasound, prenatal screening neurological test was developed. The test is based on assessment of the number and quality of spontaneous movements of the fetus. The question arises whether fetal behavior, observed on 4D ultrasound, reflects neurological development of the fetus in a manner that will allow detection of brain damage *in utero*.

Key words: neurodevelopment disorders, cerebral palsy, 4D ultrasound